



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2018

Schwangerschaft nach gynäkologischen Malignomen und Mammakarzinom

Vorburger, Denise ; Dedes, Konstantin J ; Fink, Daniel

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-166692>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Vorburger, Denise; Dedes, Konstantin J; Fink, Daniel (2018). Schwangerschaft nach gynäkologischen Malignomen und Mammakarzinom. *Gynäkologie*, (4):22-25.

Schwangerschaft nach gynäkologischen Malignomen und Mammakarzinom

Was ist zu beachten?

Im heutigen Trend, bei dem Frauen ihren Familienwunsch immer länger aufschieben, sehen sich Frauenärztinnen und -ärzte vermehrt mit einem Kinderwunsch nach überstandener Krebserkrankung konfrontiert. Der Artikel resümiert die aktuellen Empfehlungen im Umgang mit Schwangerschaft nach einer gynäkologischen Krebsdiagnose.



Denise Vorbürger



Konstantin J. Dedes



Daniel Fink

DENISE VORBÜRGER, KONSTANTIN J. DEDES, DANIEL FINK

Seit Beginn der 1970er-Jahre besteht der Trend, den Kinderwunsch aufzuschieben. Inzwischen wird hierzulande ein Durchschnittsalter der Erstgebärenden von knapp über 30 Jahren erreicht. Mit zunehmendem Alter steigt jedoch auch die Inzidenz einer Krebsdiagnose, wodurch wir uns bei gynäkologisch-onkologischen Erkrankungen und Brustkrebs immer häufiger mit Frauen konfrontiert sehen, die ihren Kinderwunsch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch nicht erfüllt haben. Im Folgenden werden die spezifische Problematik sowie die Empfehlungen bei Schwangerschaft nach einer gynäkologischen Krebsdiagnose erläutert, auch wenn Daten aus grossen, randomisierten Studien noch nicht vorliegen.

Reproduktionsmedizinische Beratung vor Therapiebeginn für alle

Aufgrund des besseren Verständnisses der Tumorbio- logie haben sich neue Therapieoptionen eröffnet, welche die Prognose von Krebspatientinnen verbessert haben. Ein immer breiter werdendes Kollektiv

wird in Zukunft die Möglichkeit haben, auch nach einer Krebserkrankung eine Schwangerschaft zu erzielen. Der Anteil der unter 45-jährigen Krebspatientinnen liegt für Brustkrebs bei 10,5%, für Endometriumkarzinom bei 7%, für Ovarialkarzinom bei 12% und für Zervixkarzinom bei 38% (1).

Onkologische Therapiekonzepte wie die Operation an Reproduktionsorganen, die Radiotherapie sowie gonadotoxische Systemtherapien können zu Infertilität führen, was die zukünftige Lebensqualität einschränken kann (2). Aus Patientinnensicht ist die Angst vor einem Rezidiv oder die Sorge um den Einfluss einer Krebstherapie auf die Nachkommenschaft vordergründig. Daher bestehen trotz grosser Fortschritte reproduktionsmedizinischer Techniken und trotz Kenntnissen bezüglich onkologischer Sicherheit Barrieren vonseiten des Arztes sowie der Betroffenen, den Erhalt der Fertilität vordergründig im Auge zu halten. Befragungen aus Kalifornien und Schweden haben gezeigt, dass nur rund 50% der Patientinnen im reproduktionsfähigen Alter (18–40 Jahre) eine reproduktionsmedizinische Beratung erhalten hat (3, 4). Fachgesellschaften empfehlen, dass jede Frau im reproduktionsfähigen Alter vor Therapiebeginn reproduktionsmedizinisch beraten wird und sie dabei über fertilitätserhaltende Massnahmen informiert wird, sodass auf dieser Basis Entscheidungen zur späteren Familienbildung getroffen werden können (5).

Fertilitätserhaltende Therapiekonzepte Mammakarzinom

Das Mammakarzinom der jungen Frau (< 40 Jahren) ist häufiger mit aggressiveren biologischen Subtypen als bei älteren Frauen assoziiert, sodass sich die Patientinnen oftmals mit der Empfehlung zu einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie konfrontiert sehen. Das Lebensalter, das Chemotherapieregime, die nachfol-

Merkpunkte

- **Das Älterwerden der Erstgebärenden** in Verbindung mit prognoseverbessernden Therapieoptionen bei Krebserkrankungen bewirkt ein grösser werdendes Kollektiv von Kinderwunschpatientinnen und Schwangerschaften nach Malignomdiagnosen.
- **Bei Krebspatientinnen unter 45 Jahren** soll nach gezielter Patientinnenselektion der Fertilitätserhalt vor Therapiebeginn thematisiert und angeboten werden.
- **Der Zeitpunkt der Schwangerschaft** nach einer Krebserkrankung sollte erst nach Abschluss der Primärtherapie erfolgen im Hinblick auf die Rezidivhäufigkeit im kurzfristigen Intervall, auf das Alter und auf die ovarielle Reserve.
- **Aufgrund des karzinomspezifischen, individuellen Risikos** bedingt eine Schwangerschaft meist ein erhöhtes fetomaternales Risiko, sodass eine intensive Betreuung vor, während und nach der Schwangerschaft sehr empfohlen wird.
- **Das neonatale Outcome** nach überstandener Krebserkrankung ist gesamthaft gesehen hervorragend.

gende endokrine Therapie sowie genetische Faktoren beeinflussen die chemotherapieinduzierte Amenorrhö oder Ovarialinsuffizienz. Alkylierende Substanzen wie Cyclophosphamid gefährden die Fertilität besonders stark und bewirken mit 70% die höchste Rate an Ovarialinsuffizienz (24) (verglichen mit anderen Systemtherapien).

Fertilitätserhaltende Massnahmen sollen daher vor Beginn der Chemotherapie erfolgen, weshalb die Patientin schnellstmöglich nach Diagnosestellung reproduktionsmedizinisch beraten werden soll. Embryonen- oder Oozytenkryokonservierung sind die effizientesten Methoden zum Fertilitätserhalt. Bei der klassischen ovariellen Stimulation werden sehr hohe Östrogenlevels erreicht, was zu Bedenken der onkologischen Sicherheit bei Frauen mit hormonsensitivem Brustkrebs geführt hat. Zur Minimierung der Östrogenlevel sollen daher für die Stimulation GnRH-Analoga in Kombination mit Letrozol und Tamoxifen eingesetzt werden. Bei Kontraindikation für eine ovarielle Stimulation kann die Kryokonservierung von Ovarialgewebe eingesetzt werden, was aber noch als experimentell betrachtet wird. Die solitäre Applikation von GnRH-Analoga zur ovariellen Suppression während Chemotherapie kann Patientinnen, die für eine Kryokonservierung von Oozyten, Embryonen oder Ovarialgewebe nicht infrage kommen –, gemäss neuester Metaanalyse – während der Chemotherapie empfohlen werden. Erwartet wird, dass damit die Rate der chemotherapieinduzierten Ovarialinsuffizienz reduziert wird (5).

Gynäkologische Malignome:

Endometriumkarzinom

Das onkologische Standardvorgehen beim Endometriumkarzinom umfasst ein chirurgisches Staging mit Hysterektomie, bilateraler Adnexektomie sowie die Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten. Qualifiziert sich eine Patientin für den Fertilitätserhalt – dies bei Vorliegen einer endometrioide Histologie, im Stadium IA (bildgebend beschränkte Läsion auf das Endometrium), sofern G1-differenziert (ermittelt durch Hysteroskopie und Kurettag) –, wird das chirurgische Staging zugunsten einer fertilitätserhaltenden, medikamentösen Progesterontherapie bis zum Abschluss der Familienplanung aufgeschoben.

Obwohl eine grosse datenbankbasierte Studie im besagten Kollektiv eine vergleichbare Effizienz von fertilitätserhaltender Progesterontherapie versus operatives Vorgehen gezeigt hat (14), sind Patientinnen darauf hinzuweisen, dass sie durch den Fertilitätserhalt ein zusätzliches onkologisches Risiko eingehen. Dies entsteht einerseits durch eine mögliche Hochstufung der G1-Differenzierung in der Beurteilung des kompletten Endometriums am Hysterektomiepräparat, zum anderen durch die Möglichkeit des Vorliegens eines synchronen Ovarialkarzinoms, dessen Inzidenz bis

zu 25% betragen kann (15). Zudem kann ein nicht vorhandenes Tumorpräparat die Entdeckungsrate eines Lynch-Syndroms einschränken. Dessen Tumorgenese basiert auf einem Defekt in den Mismatch-Reparaturgenen (MMR) und nicht auf einer Östrogenüberstimulation. Aufgrund unterschiedlicher Pathogenese resultieren hieraus unterschiedliche Therapieansätze. Eine Progesterontherapie kann diesen Patientinnen somit aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen werden.

Zervixkarzinom

In frühen Stadien, welche mit einem Gesamtüberleben von über 90% einhergehen (1), ist der Fertilitätserhalt im Vergleich zur radikalen Hysterektomie bei dem vergleichsweise grossen Anteil junger Patientinnen (< 45 Jahren) eine anzubietende Option. Hierzu zählen die Konisation wie auch die einfache oder radikale Trachelektomie. Nach entsprechender Patientenselektion haben sich in mehreren Beobachtungsstudien gute onkologische wie auch geburtshilfliche Resultate gezeigt. Seit 1998 haben sich die Selektionskriterien für dieses Vorgehen nicht geändert und umfassen folgende Punkte (19):

- positiver Kinderwunsch
- Alter < 45 Jahren
- histologisch: Plattenepithel- oder Adenokarzinom (keine Hochrisikohistologie wie neuroendokrine Differenzierung)
- Stadium IA1 ohne Lymphangiosis carcinomatosa (L0): (Konisation ohne Lymphknotenstaging)
- Stadium IA1 mit Lymphangiosis carcinomatosa (L1), IA2 oder IB1 (Trachelektomie mit Lymphknotenstaging)
- Läsionsgrösse ≤ 2 cm
- Kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen (vorgängige laparoskopische komplette pelvine Lymphknotendissektion ± paraaortal)

Ende der 1980er-Jahre wurde die vaginale, radikale Trachelektomie durch Prof. Daniel Dargent entwickelt und umfasst die En-bloc-Resektion der Zervix uteri mit einer 1 bis 2 cm breiten Vaginalmanschette und proximalem, parametranem Gewebe. Das Corpus uteri wird mit der Vagina wiedervereint vor dem Setzen einer permanenten Cerclage (20).

Die neoadjuvante Chemotherapie bei Läsionen > 2 cm scheint eine vielversprechende Möglichkeit zu sein, durch ein Downstaging mehr Patientinnen in den Bereich der fertilitätserhaltenden Optionen zu bringen, und wird weiter untersucht (21).

Ovarialkarzinom

Das Spektrum der Ovarialkarzinome reicht vom epithelialen Ovarialkarzinom (Anteil rund 80%) über Ovarialtumore mit niedrig malignem Potenzial bis hin zu den Keimzelltumoren. Die Tumorbilogie ist ebenso verschieden wie deren Prognose. Gerade

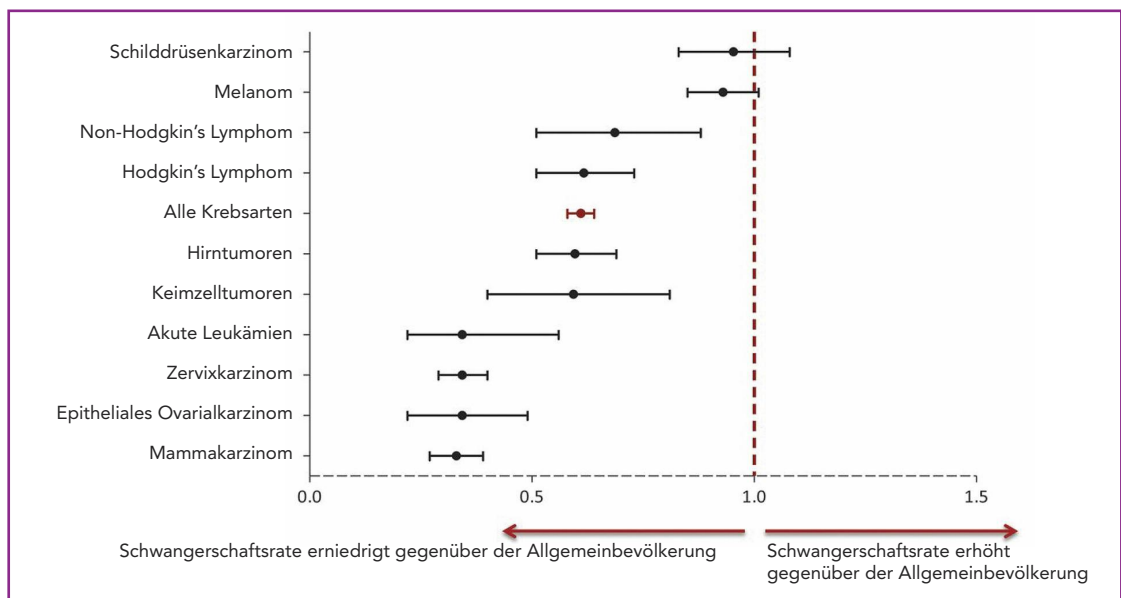


Abbildung: Schwangerschaftsrate nach einer Krebserkrankung in Abhängigkeit von der Krebsart; Abbildung aus (7), Daten basierend auf einer norwegischen Studie mit 16 105 weiblichen Krebsüberlebenden und 85 500 der Kontrollgruppe (6).

Borderline-Tumoren als auch Keimzelltumoren finden sich häufig bei Patientinnen im reproduktiven Alter. Im Stadium FIGO I der Keimzelltumore gilt der Fertilitätserhalt unter der Therapie als Standard; beim konservativen Management früher epithelialer Ovarialkarzinome sind die Erfahrungen bezüglich Fertilitätserhalt noch gering. In jedem Fall sind bei fertilitätserhaltendem therapeutischem Vorgehen sowohl bei den epithelialen Ovarialkarzinomen, den Borderline-Tumoren als auch bei den Keimzelltumoren ein komplettes chirurgisches Staging Voraussetzung.

Der Zeitpunkt der Schwangerschaftsplanung im Hinblick auf onkologische Sicherheit

Klar definierte Vorgaben über den Zeitpunkt der Schwangerschaftsplanung existieren nicht. In erster Linie sollte bei der Planung einer Schwangerschaft nach Krebsdiagnose die Initialtherapie komplettiert sein. Das individuelle Rezidivrisiko, das Alter sowie die Ovarialfunktion der Patientin sollten dabei nie ausser Acht gelassen werden (7).

Schwangerschaft nach Mammakarzinom

Wie bei anderen biologischen Subtypen muss den Patientinnen beim hormonsensitiven Brustkrebs nicht von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Die Mehrheit der Studien konnte zeigen, dass eine Schwangerschaft nach erfolgreich behandeltem Brustkrebs keine Prognoseverschlechterung bedingt (8–11). Generelle Praxis ist es, den Patientinnen nach überstandem Brustkrebs zu einem Intervall von 2 Jahren nach Primärtherapie zu raten, da im besagten Zeitraum die meisten Rezidive auftreten (12, 13). Drei Monate vor Schwangerschaftseintritt sollte die Patientin die vorgesehene 5-jährige endokrine Therapie mit Tamoxifen unterbrechen. Vorgängig muss sie darüber aufgeklärt werden, dass es noch unklar ist, ob eine vorzeitige Unterbrechung nachteilige Auswirkungen

auf ihre Prognose haben könnte. Dies wird in der zurzeit auch am Universitätsspital Zürich noch zu rekrutierenden, prospektiven Multizenterstudie der IBCSG (IBCSG 48-14 BIG 08-13 positive Trial) unter dem Aspekt «Onkologische Sicherheit und Schwangerschaftsoutcome nach hormonrezeptorpositiver Mammakarzinom und Unterbruch der endokrinen Therapie» untersucht. Streng empfohlen ist jedoch – nach erfolgter Schwangerschaft und Stillzeit – die Komplettierung der 5-jährigen endokrinen Therapie (7).

Schwangerschaft nach gynäkologischen Malignomen: Endometriumkarzinom

Der Zeitpunkt der Schwangerschaft sollte unmittelbar nach erfolgreicher Progesterontherapie, welche normalerweise 6 bis 9 Monate in Anspruch nimmt, geplant werden. Trotz erfolgreich konservativ behandeltem Endometriumkarzinom soll den Patientinnen nach Abschluss der Familienplanung aufgrund des Rezidivrisikos und der oftmals persistierenden Risikofaktoren (Östrogenüberstimulation) das komplette, chirurgische Staging empfohlen werden.

Zervixkarzinom

Nach einer Trachelektomie ist eine Schwangerschaft mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert, weshalb eine präkonzeptionelle Vorstellung bei einem fetomaternalen Mediziner erfolgen sollte (22). Empfohlen wird, nach einer radikalen Trachelektomie 6 bis 12 Monate bis zum Eintritt einer Schwangerschaft abzuwarten (23).

Schwangerschaftschancen

Die Schwangerschaftsrate nach einer Krebserkrankung ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung gesamthaft um 40% niedriger; hängt aber im Wesentlichen von der Art der Krebserkrankung ab ([6]; Abbildung).

Mammakarzinom

Die niedrigsten Schwangerschaftsraten bestehen nach therapiertem Brustkrebs, diese sind um beinahe 70% erniedrigt. Dies ist sekundär bedingt durch gonadotoxische Systemtherapien und verlängerte endokrine Therapien, aber auch durch die falsche Annahme, dass eine Schwangerschaft nach hormonabhängigen Malignomen die Karzinomrezidivrate erhöht.

Endometriumkarzinom

Beim Endometriumkarzinom werden Schwangerschaftsraten von 35% berichtet mit Lebendgeburtenraten zwischen 28 und 47% (16–18). Aufgrund gehäuften Vorkommens von chronischer Anovulation, Adipositas und Polyzystischem Ovarsyndrom im besagten Kollektiv ist die Inanspruchnahme der Reproduktionsmedizin häufig (17).

Zervixkarzinom

Die Ätiologie von Infertilität ist multifaktoriell, so auch bei Patientinnen nach fertilitätserhaltenden Operationen beim Zervixkarzinom. Sicher sollte in erster Linie ein zervikaler Faktor der Infertilität ausgeschlossen werden.

Spezielle Aspekte der Schwangerschaftsbetreuung und neonatale Sicherheit

Bereits präkonzeptionell sollten Frauen nach einer Krebserkrankung die Beratung eines fetomaternalen Mediziners aufsuchen. Nach Brustkrebs sind gezielte Untersuchungen wie eine Echokardiografie nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie oder Trastuzumab zur Optimierung des Schwangerschaftsoutcomes sinnvoll. Ebenso sind Patientinnen über das teratogene Risiko von Tamoxifen aufzuklären mit der Empfehlung einer dreimonatigen Auswaschphase vor Konzeption. Die Konzeption nach Trastuzumabbehandlung sollte frühestens nach sieben Monaten erfolgen, und zwar aufgrund des trastuzumabbedingten, fetalen Oligohydramnions, welches eine pulmonale Hypoplasie verursachen kann.

Schwangerschaftsprognose

Eine Schwangerschaft nach radikaler Trachelektomie mit Cerclage beim Zervixkarzinom hat geburtshilflich eine hervorragende Prognose (25). Die Abortrate im ersten Trimester nach radikaler Trachelektomie ist vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung (26). Im zweiten Trimenon ist die Rate an Spätaborten gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Ebenso können eine erhöhte Rate vorzeitiger Kontraktionen, vorzeitigem Blasensprung (PPROM, «preterm premature rupture of membranes») aufgrund von aufsteigenden Infektionen mit Chorioamnionitis dokumentiert werden. Als Geburtsmodus soll die Sectio caesarea durchgeführt werden, da das vernarbte

Restzervixgewebe gegen parametran einreissen und konsekutiv die Uteringefässe verletzen könnte.

In Studien konnte gezeigt werden, dass Nachkommen von Krebsüberlebenden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kein erhöhtes Risiko kongenitaler Anomalien, genetischer Veränderungen oder vermehrt chromosomalen Syndromen erleiden (27). ■

Dr. med. Denise Vorburger
(Erstautorin, Korrespondenz)
E-Mail: denise.vorburger@usz.ch

PD Dr. med. Konstantin J. Dedes
Prof. Dr. med. Daniel Fink

Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich

Quellen:

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
2. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al.: Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012; 118: 1710.
3. Niemasik EE, Letourneau J, Dohan D, et al.: Patient perceptions of reproductive health counseling at the time of cancer diagnosis: a qualitative study of female California cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2012; 6: 324.
4. Armund GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, et al.: Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2147.
5. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al.: Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1994.
6. Stensheim H et al.: Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int. J. Cancer* 2011; 129: 1225.
7. Peccatori FA, Azim Jr, Orecchia R et al.: Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: *Ann Oncol* 2013; 24 (Supplement 6): vi160–vi170.
8. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, et al.: Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003; 98: 1131.
9. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al.: Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004; 100: 465.
10. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al.: Pregnancy after treatment of breast cancer – a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008; 47: 545.
11. de Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, et al.: Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol* 2010; 101: 534.
12. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, et al.: Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged < 35 years: a GET(N)A Working Group analysis. *Cancer* 2009; 115: 5155.
13. Helewa M, Lévesque P, Provencher D, et al.: Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 164.
14. Ruiz MP, Huang Y, Hou JY, et al.: All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 669.e1.
15. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al.: Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 693.
16. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE: Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477.
17. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al.: Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 266.e1.
18. Eskander RN, Randall LM, Berman ML, et al.: Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 103.
19. Roy M, Plante M: Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1491.
20. Dargent D, Brun JL, Roy M: La trachélectomie élargie (T.E.). Une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J Obstet Gynecol* 1994; 2: 292.
21. Manco A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C: Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 438.
22. Alexopoulos E, Efkaridis S, Fay TN, Williamson KM: Pregnancy following radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for Stage I cervical adenocarcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 791.
23. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M: Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 3.
24. Ganz PA, Land SR, Geyer CE Jr, et al.: Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1110.
25. Speiser D, Mangler M, Köhler C, et al.: Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1635.
26. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M: The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 290.
27. Dodds L, Marrett LD, Tomkins DJ, et al.: Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ* 1993; 307: 164.